Münster i/W. 1934. 1964 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber das Verhalten des Glukose- und Glykogenabbaus unter der Einwirkung des Digitalisglykosides Digitalin und seines Genins Digitaligenin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von

Walter Friedrich
(Zahnarzt)
aus M.-Gladbach

1933

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. K. Zipf

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Über das Verhalten des Glukose- und Glykogenabbaus unter der Einwirkung des Digitalisglykosides Digitalin und seines Genins Digitaligenin.

Wie allgemein bekannt sein dürfte, bleibt die typische Herzwirkung der Digitalisglykoside auch in ihren zuckerfreien Spaltprodukten, den Geninen, erhalten. Durch die Glykosidbildung wird die Wirkungsstärke beträchtlich erhöht. In ihrer Giftwirkung auf das überlebende Froschherz entsprechen sich Glykosid und Genin. Bei der qualitativ gleichen Wirkung bestehen lediglich in quantitativer Hinsicht Unterschiede. Im Rahmen der von Haarmann und Mitarbeitern systematisch durchgeführten Untersuchungen über die Stoffwechselwirkung der Digitalisstoffe soll in der vorliegenden Arbeit der Abbau der Glukose und des Glykogens unter der Einwirkung des Digitalisglykosides Digitalin und seines Genins Digitaligenin untersucht werden. Die Bearbeitung der Digitoxin- und Digitoxigeninwirkung hat Pütz[1]), der Lanadigin- und Lanadigigeninwirkung Groß-Selbeck[2]) übernommen.

Das Digitaligenin geht aus dem Glykosid nach der folgenden Gleichung hervor:

$$\underset{\text{Digitalin}}{C_{36}H_{56}O_{14}} + 2H_2O = \underset{\text{Gitoxigenin}}{C_{23}H_{34}O_5} + \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Digitalose}}{C_7H_{14}O_5}$$

$$\underset{\text{Gitoxigenin}}{C_{23}H_{34}O_5} = \underset{\text{Digitaligenin}}{C_{23}H_{30}O_3} + 3H_2O$$

---

[1]) Pütz: Inaugural-Dissertation, Münster/Westf. 1933.

[2]) Gross-Selbeck: Inaugural-Dissertation, Münster/Westf. 1933.

Gegenstand der Untersuchungen war, die Abänderungen des anaeroben Kohlenhydratabbaues durch das Glykosid und sein Genin miteinander zu vergleichen. Neben der Bildung der Milchsäure wurde die Abnahme der Kohlenhydrate und für den Glykogenabbau das Verhalten der sog. reduzierenden Zwischenkohlenhydrate bestimmt.

Die Versuchstechnik braucht nicht näher besprochen zu werden, da sie in der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung vorgenommen wurde. Die Versuchsdauer beträgt allgemein 2 Stunden, die Thermostatentemperatur 38° C. Die in den Tabellen angeführten Werte sind auf die angewandte Gewebsmenge in mg % berechnet. Die Konzentration der untersuchten Verbindungen ist in den Tabellen vermerkt.

Versuchsserie I.

Die Untersuchungen der Stoffwechselwirkung der Herzmittel beginnen zweckmäßig mit dem Verhalten des Glukoseabbaues durch Herzmuskelgewebe. Bekanntlich verwertet der Herzmuskel von allen Kohlenhydraten am schnellsten die Glukose. Das Glykogen wird bedeutend langsamer abgebaut.

In den Tabellen 1—3 sind die Versuchsergebnisse wiedergegeben. Tabelle 1 enthält die Milchsäurewerte; in den Tabellen 2 und 3 ist daneben die Abnahme der Glukose bestimmt. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, weichen Glykosid und Genin in ihrer Wirkungsstärke stark voneinander ab. Das gilt besonders für die höheren Konzentrationen, bei denen die Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch besonders durch das Glykosid sehr stark gehemmt ist. Die Hemmung der Milchsäurebildung aus Glukose beträgt durch das Glykosid in Versuch 1 : 58 %, in Versuch 2 : 64 % und in Versuch 3 : 43 %; durch das Genin dagegen nur 30 % bzw. 0 %, bzw. 14 %. Die Durchschnittswerte sind für das Glykosid also 55 %, für das Genin 15 %. Das Glykosid ist in der gleichen Konzentration, in unseren Versuchen 3,7 mal, toxischer als das Genin. Geht man mit der Giftkonzentration herunter, so läßt die Giftwirkung nach. Der Indifferenzpunkt, das ist die Konzentration, bei der keine Einwirkung feststellbar ist, liegt für das Glykosid und das Genin bei verschieden hohen Konzentrationen, die von Tier zu Tier wechseln. Besonders auffällig ist,

Tabelle 1. Herz : Glukosezusatz.
Versuche 1 – 3 Hund, 4 und 5 Rind.

Nr.	Untersuchte Verbindungen	Milchsäure : mg % direkt	Kontrollvers. ohne Zusatz	Glukosezusatz Konzentration d. Digitalisstoffe 0,0	-10 2.10	-9 2.10	-8 2.10	-7 2.10	-6 2.10
1	Digitalin	420	516	1010	944	846	840	906	726
	Digitaligenin			1010	930	1020	1140	860	860
2	Digitalin	320	414	975	1002	966	984	738	618
	Digitaligenin			975	930	936	940	1020	972
3	Digitalin	161	300	993	890	912	955	955	696
	Digitaligenin			993	930	942	970	890	894
4	Digitalin	312	506	591	444	420	507	535	630
	Digitaligenin			591	561	546	582	540	534
5	Digitalin	399	426	483	489	489	591	660	666
	Digitaligenin			483	567	624	657	615	591

Tabelle 2. Herz : Glukosezusatz (Rind)
Glukosebilanz

Versuchsanordnung		Milchsäure mg %	Glukose mg %	Glukosezusatz mg %	Milchsäurezunahme mg %	Glukoseabnahme mg %
Direkter Versuch		312	304	—	—	—
Nullversuch ohne jeden Zusatz		506	348	—	—	—
Glukose (Kontrollversuch)		591	1390	1250	85	208
Glukose + Digitalin	2.10^{-10}	444	1260	1250	—62	338
	2.10^{-9}	420	990	1250	—86	608
	2.10^{-8}	507	1228	1250	1	370
	2.10^{-7}	536	1192	1250	29	406
	2.10^{-6}	630	1170	1250	124	428
Glukose + Digitaligenin	2.10^{-10}	561	1298	1250	55	300
	2.10^{-9}	546	1202	1250	40	396
	2.10^{-8}	582	1202	1250	76	396
	2.10^{-7}	540	1308	1250	34	290
	2.10^{-6}	534	1274	1250	28	324

Tabelle 3. Herz (Rind)

Glukosebilanz

Versuchsanordnung		Milchsäure	Glukose	Glukose-zusatz	Milchsäure-zunahme	Glukose-abnahme
		mg%	mg%	mg%	mg%	mg%
Direkter Versuch		399	352	—	—	—
Nullversuch		426	282	—	—	
Glukose (Kontrollversuch)		483	1215	1250	57	317
Glukose + Digitalin	2.10^{-10}	489	1150	1250	63	382
	2.10^{-9}	489	1118	1250	63	414
	2.10^{-8}	591	1070	1250	165	462
	2.10^{-7}	660	1014	1250	234	518
	2.10^{-6}	666	1034	1250	240	498
Glukose + Digitaligenin	2.10^{-10}	567	1200	1250	141	332
	2.10^{-9}	624	1144	1250	198	388
	2.10^{-8}	657	1084	1250	231	448
	2.10^{-7}	615	1130	1250	189	402
	2.10^{-6}	591	1160	1250	165	372

daß bei noch stärkerer Verdünnung die Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch gehemmt wird. Die Wirkungskurve hat mithin folgenden Verlauf: in äußerst starken Verdünnungen, die in unseren Versuchen nicht zur Anwendung kamen, keine Einwirkung; mit zunehmender Konzentration setzt dann eine Hemmung ein, die wieder nachläßt. Die Milchsäurewerte erreichen die Werte des Kontrollversuchs oder gehen sogar in einzelnen Fällen darüber hinaus, d. h. die Milchsäurebildung ist gesteigert. Mit weiter zunehmender Giftmenge fällt die Milchsäurebildung dann stark ab. Die Herzmuskulatur vom Rind entspricht in ihrem Verhalten der des Hundes. Glykosid und Genin sind in ihrer Wirkung nicht gleich. Beim Glykosid wird der Wendepunkt der Kurve, also ein Absinken der Milchsäurewerte, nicht beobachtet; beim Genin liegt der Gipfelpunkt bei einer Konzentration von 2.10^{-8}.

Da die aus der Glukose gebildete Milchsäure nicht der Glukoseabnahme parallel läuft, war es erforderlich, auch den Glukoseschwund zu bestimmen. Die Versuche wurden mit Rinderherzmuskulatur ausgeführt und sind in den

Tabellen 2 und 3 wiedergegeben. Wie aus den Tabellen hervorgeht, nimmt die Glukose unter der Wirkung der Digitalisstoffe weit stärker ab als im Kontrollversuch ohne Zusatz der Gifte. Die stärkste Abnahme fällt durchaus nicht mit der stärksten Milchsäurebildung zusammen. Die Milchsäurebildung kann sogar gegenüber dem Kontrollversuch gehemmt sein. Das spricht dafür, daß es zwei Abbauwege für die Glukose geben muß, von denen nur der eine zu Milchsäure führt. Dieser zweite Weg wird unter der Digitaliswirkung in erster Linie beschritten. Die Verbesserung der Glukoseverwertung durch die Herzmittel ist besonders in Versuch 1 (Tabelle 2) sehr stark ausgeprägt. Die optimale Konzentration liegt von Tier zu Tier bei verschieden starken Verdünnungen. Zwischen der Wirkung des Glykosides und des Genins bestehen keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede.

Versuchsserie II.

In ihrer Giftempfindlichkeit ist der Abbau der Glukose durch Hirngewebe vom Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe verschieden. Dieses unterschiedliche Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß der Abbaumechanismus für die Glukose in den beiden Organen von einander abweicht. Die Glukose verwertenden Organe lassen sich bekanntlich in zwei Gruppen teilen: zur ersten Gruppe gehören Hirn, Lunge und Retina. Sie spalten die Glukose auch in Abwesenheit von Phosphat im Gegensatz zu allen übrigen Organen, in denen Phosphat für den Abbau unentbehrlich ist. Es entstehen hier intermediär Hexosephosphorsäureester.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Wie aus den Versuchen einheitlich hervorgeht, hemmen die Digitalisstoffe auch in den höchsten Konzentrationen im Gegensatz zum Herzmuskel die Glukosespaltung nicht. Bei bestimmten Konzentrationen, die für das Glykosid und das Genin verschieden sind, verläuft der Glukoseabbau sogar beschleunigt. In Versuch 1 und 2 ist das Genin dem Glykosid an Wirkungsstärke überlegen; im Versuch 3 das Glykosid umgekehrt dem Genin. Die Milchsäurebildung ist besonders in Versuch 2 durch das Genin gesteigert, nicht aber durch das Glykosid.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Stoffwechselwirkung des Glykosides durch Abspaltung der Zuckergruppe stark abgeändert ist.

Tabelle 4. Hirn : Glukosezusatz.
Versuch 1 : Hund, 2 und 3 : Rind.

Nr.	Untersuchte Verbindungen	Milchsäure : mg %						
		direkt	Nullversuch	Glukosezusatz				
				Konzentration d. Digitalisstoffe				
				0,0	10^{-10} 2.10	10^{-9} 2.10	10^{-8} 2.10	10^{-7} 2.10	10^{-6} 2.10
1	Digitalin	180	192	638	695	666	654	680	606
	Digitaligenin			638	676	670	670	720	726
2	Digitalin	264	234	480	498	474	485	468	462
	Digitaligenin			480	498	556	630	510	480
3	Digitalin	225	171	776	856	810	790	815	766
	Digitaligenin			776	850	766	760	755	744

Versuchsserie III.

Die bisherigen Versuche betrafen den Abbau der Glukose. In den folgenden Versuchsserien soll der Abbau des Glykogens behandelt werden. Als Versuchsmaterial diente die Skelettmuskulatur vom Kaninchen und die Herzmuskulatur vom Rind. Statt des kostspieligen Glykogens wurde lösliche Stärke den Versuchen zugesetzt. Das ist deswegen statthaft, weil der Abbau der Stärke im Gewebe durch dieselben Fermente vermittelt wird und die Abbauprodukte von Stärke und Glykogen gleicher Natur sind.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 5—7 zusammengestellt. Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, bestehen in dem Verhalten des Skelettmuskels von Rind und Kaninchen, sowie von der Herzmuskulatur vom Rind erhebliche Unterschiede. Das gilt besonders hinsichtlich ihres Milchsäurebildungsvermögens aus Glykogen bzw. Stärke. Nach den Veruchen von Haarmann verwertet nur der quergestreifte Skelettmuskel das Glykogen in größerem Umfang zur Milchsäurebildung, nicht aber der Herz-

muskel. Darüber hinaus führt Glykogenzusatz im Herzmuskel häufig zu einer Hemmung der Milchsäurebildung gegenüber dem Nullversuch ohne Zusatz. Das ist auch in unserem Versuch (Tabelle 7) der Fall.

Tabelle 5. Skelettmuskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure	mg % Hexose	Stärkezusatz = mg % Glukose	Milchsäurezunahme mg %	Hexosezunahme mg %	Zunahme von Milchsäure + Hexose mg %
Direkter Versuch		648	262	—	—	—	—
Nullversuch		672	332	—	—	—	—
Stärke (Kontrollversuch)		1074	590	1100	402	258	660
Stärke + Digitalin	2.10^{-10}	1050	595	1100	378	263	641
	2.10^{-9}	1044	655	1100	372	323	695
	2.10^{-8}	1038	648	1100	366	316	682
	$2\,10^{-7}$	1326	595	1100	654	263	917
	2.10^{-6}	1020	618	1100	348	286	634
Stärke + Digitaligenin	2.10^{-10}	1068	655	1100	396	323	729
	2.10^{-9}	1080	648	1100	408	316	724
	2.10^{-8}	1110	644	1100	438	312	750
	2.10^{-7}	1080	548	1100	408	216	624
	2.10^{-6}	1002	572	1100	330	240	570

Die Milchsäurebildung aus Glykogen wird durch starke Verdünnungen von Digitalin gehemmt, nicht aber durch das Digitaligenin. Mit ansteigender Konzentration läßt die Hemmung nach und geht bei der Konzentration von 2.10^{-7} in eine Steigerung der Milchsäurebildung über, die besonders beim Skelettmuskel des Kaninchens sehr hochgradig ist. Die Milchsäurebildung ist hier um mehr als 60 % gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert. Beim Genin treten dagegen nur geringfügige Steigerungen auf. Bei der höchsten Giftkonzentration von 2.10^{-6} setzen das Glykosid und das Genin die Milchsäurebildung herab. In dem Versuch mit Herzmuskel ist die Milchsäurebildung durch die beiden Stoffe mit Ausnahme der höchsten Konzentrationen vermehrt.

Tabelle 6. Skelettmuskel (Hund)

Stärkezusatz

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure	mg % Hexose	Stärkezusatz = mg % Hexose	Milchsäurezunahme mg %	Hexosezunahme mg %	Zunahme von Milchsäure + Hexose mg %
Direkter Versuch		384	176	—	—	—	—
Nullversuch		579	154	—	—	—	—
Stärke (Kontrollversuch)		977	690	1100	398	536	934
Stärke + Digitalin	2.10^{-10}	963	706	1100	384	552	936
	$2\ 10^{-9}$	909	750	1100	330	596	926
	2.10^{-8}	945	810	1100	366	656	1022
	2.10^{-7}	1053	855	1100	476	701	1177
	2.10^{-6}	870	850	1100	291	696	987
Stärke + Digitaligenin	2.10^{-10}	972	816	1100	393	662	1055
	2.10^{-9}	957	820	1100	378	666	1044
	2.10^{-8}	987	714	1100	408	560	968
	2.10^{-7}	963	755	1100	384	601	985
	2.10^{-6}	957	774	1100	378	620	998

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der aus der Stärke entstehenden reduzierenden Zucker. Bei ungestörtem Glykogenabbau und verminderter Milchsäurebildung müssen diese Zucker sich im Gewebe anhäufen und zwar in solchen Mengen, daß die Summe aus Milchsäurebildung und Hexosezunahme dem Kontrollversuch entspricht. Ist die Summe kleiner, dann liegt eine Verzögerung des Glykogenabbaues vor. Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist in allen den Fällen, in denen die Milchsäurebildung gehemmt ist, die Menge der reduzierenden Zucker entsprechend vermehrt. Lediglich in dem Versuch mit Skelettmuskulatur vom Kaninchen (Tabelle 5) wird bei den höchsten Konzentrationen von Digitaligenin und bei der Konzentration von 2.10^{-6} Digitalin diese Summe nicht erreicht. Das würde also bedeuten, daß der Glykogenabbau gestört ist. Das Optimum des Glykogenabbaues liegt für die beiden Versuche mit Skelettmuskulatur beim Digitalin bei einer Konzentration von 2.10^{-7}. Die Summe aus Milchsäure und Hexose ist in Versuch 1 (Tabelle 5)

um 39 %, in Versuch 2 (Tabelle 6) um 26 % gesteigert. Da in beiden Fällen auch die Milchsäurebildung stark vermehrt ist, darf man hieraus die Schlußfolgerung ziehen, daß bei der angegebenen Konzentration die Glykogenspaltung bis zu dem Endprodukt des anaeroben Stoffwechsels, zu Milchsäure also, über alle Zwischenstufen beschleunigt verläuft. Beim Herzmuskel liegt die optimale Konzentration bei der 100-fach stärkeren Verdünnung von 2.10^{-9}. Der Glykogenabbau ist hier auf den 2,7fachen Betrag des Kontrollversuchs in die Höhe getrieben.

Tabelle 7. Herzmuskel (Rind)

Versuchsanordnung	Stärkezusatz	mg % Milchsäure	mg % Hexose	Stärkezusatz = mg % Hexose	Milchsäurezunahme mg %	Hexosezunahme mg %	Zunahme von Milchsäure + Hexose mg %
Direkter Versuch		312	304	—	—	—	—
Nullversuch		506	348	—	194	46	—
Stärke (Kontrollversuch)		432	408	1100	120	104	224
Stärke + Digitalin	2.10^{-10}	474	514	1100	162	210	372
	$2\,10^{-9}$	486	735	1100	174	431	605
	2.10^{-8}	510	595	1100	198	291	489
	2.10^{-7}	414	574	1100	102	270	372
	2.10^{-6}	414	490	1100	102	186	288
Stärke + Digitaligenin	2.10^{-10}	460	560	1100	148	256	404
	2.10^{-9}	486	700	1100	174	396	570
	2.10^{-8}	489	630	1100	177	326	503
	2.10^{-7}	492	630	1100	180	326	506
	2.10^{-6}	426	560	1100	114	256	370

Durch das Genin wird die Glykogenspaltung weit schwächer angeregt als durch das Glykosid. Die optimalen Konzentrationen sind hier nach den stärkeren Verdünnungen verschoben. Die prozentualen Steigerungen betragen 14 % (Tabelle 5) bzw. 14 % (Tabelle 6). Da die Milchsäurebildung nicht vermehrt ist, häufen sich hier die reduzierenden Zucker an. Auf den Glykogenabbau im Herzmuskel wirkt das Genin durchweg stärker ein als das

Glykosid. Bei allen Konzentrationen ist der Glykogenabbau vermehrt, maximal auf 254 % des Kontrollversuches.

Aehnlich wie für die Glukose verfügt auch der Organismus über zwei verschiedene Abbauwege des Glykogens. In der Leber entsteht eine andere Form des Zuckers als in den anderen Organen. Der in der Leber aus dem Glykogen gebildete Zucker ist identisch mit der φ-β-Glukose, die als Blutzucker an das Blut abgegeben wird. Der in den übrigen Organen aus dem Glykogen hervorgegangene Zucker verhält sich im Stoffwechsel anders als der Leberzucker und zwar entspricht er in seinem Milchsäurebildungsvermögen dem Glykogen, d. h. er wird nur vom Skelettmuskel in größerem Umfange zu Milchsäure abgebaut. Da der Leber im Stoffwechsel eine überragende Rolle im Zuckerstoffwechsel zukommt, ist das Verhalten des Glykogenabbaues von großer Bedeutung.

Tabelle 8. Leber (Stärkezusatz)

Versuche 1 und 2: Kaninchen; 3: Hund.

Versuchsanordnung	1			2			3		
	Glukose: mg %	Glukosezunahme mg %	Glukosezunahme % vom Kontrollv.	Glukose: mg %	Glukosezunahme mg %	Glukosezunahme % vom Kontrollv.	Glukose: mg %	Glukosezunahme mg %	Glukosezunahme % vom Kontrollv.
Direkter Vers.	166	—	—	1980	—	—	2570	—	—
Nullversuch	192	26	—	3580	1600	—	3460	890	—
Stärke (Kontrollv.)	2264	2098	100	4200	2220	100	4665	2095	100
Digitalin 2.10^{-10}	1720	1554	74	4830	2850	128	4280	1710	82
2.10^{-9}	1872	1606	76	4900	2920	131	3980	1410	67
2.10^{-8}	1854	1588	76	4990	3010	136	4040	1470	70
2.10^{-7}	1960	1794	85	4950	2970	134	4160	1590	76
2.10^{-6}	2096	1930	92	4850	2870	129	3620	1050	50
Digitaligenin 2.10^{-10}	1980	1814	86	5320	3340	150	4160	1590	76
2.10^{-9}	1760	1594	76	5440	3460	156	4280	1710	82
2.10^{-8}	2120	1934	92	5130	3150	140	4580	2010	96
2.10^{-7}	2064	1898	90	5830	3850	173	4520	1950	93
2.10^{-6}	2064	1898	90	4990	3010	135	4400	1830	88

In den in Tabelle 8 wiedergegebenen Versuchen wurde der Einfluß von Digitalin und Digitaligenin auf die Glykogenhydrolyse in der Leber untersucht. Als Suspensionsflüssigkeit diente eine Phosphatpufferlösung von einem Phosphatgehalt von m/20, einer Wasserstoffionenkonzentration von PH = 6,8 und einem Gehalt von 0,15 % NaCl, da die Wirksamkeit der Leberamylase unter den angegebenen Bedingungen optimal ist. Der Stärkezusatz betrug 10 ccm einer löslichen Stärkelösung auf 2 g Leber.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, reagieren die Leber von verschiedenen Tieren auf die Gifte nicht einheitlich. In den Versuchen 1 und 3, die unter sich gut übereinstimmen, besteht die Wirkung der Herzmittel in einer Hemmung der Stärkeverzuckerung. Das Glykosid ist seinem Genin an Toxizität überlegen. In Versuch 2 dagegen verläuft der Stärkeabbau unter der Giftwirkung beschleunigt. Worauf dieses unterschiedliche Verhalten den Giften gegenüber beruht, wissen wir nicht. Man kann da an einen verschiedenen Hormongehalt der Organe denken, wodurch die Giftwirkung abgeändert sein könnte. Die Versuche geben uns einen Beitrag zu der Frage der individuellen Reaktion auf Gifte.

Versuchsserie IV.

Bei der für die meisten Pharmaca üblichen per oralen Darreichung muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß die Gifte bereits vor ihrer Resorption durch den Darm die Verdauung der Nährstoffe in irgend einer Weise beeinflussen.

In dem in der Tabelle 9 wiedergegebenen Versuch wurde der Abbau der Stärke durch Pankreatin in Gegenwart der Herzmittel geprüft. Die Versuche waren folgendermaßen zusammengesetzt: 10 ccm einer 1%igen Stärkelösung in 0,3 % Kochsalz, dann 3 ccm Phosphatpufferlösung m/4: PH = 6,8; 3 ccm einer 2%igen Pankreatinlösung und 4 ccm von wechselnden Konzentrationen der zu untersuchenden Stoffe. Die erhaltenen Zuckerwerte sind als Maltose in mg % angegeben.

Wie die Versuche erkennen lassen, ist der Einfluß der Digitalisstoffe auf die Stärkeverzuckerung nur gering. Das Genin wirkt etwas energischer als das Glykosid. Weiterhin geht aus den Versuchen hervor, daß die erste Wirkung der Digitalisstoffe bereits vor ihrer Resorption nachweisbar ist.

Tabelle 9. Pankreatin

Stärkezusatz

Versuchsanordnung		mg % Maltose	% vom Kontrollversuch
Kontrollversuch		645	100
Digitalin	2.10^{-10}	742	115
	2.10^{-9}	694	107
	2.10^{-8}	694	107
	2.10^{-7}	694	107
	2.10^{-6}	690	107
Digitaligenin	2.10^{-10}	650	101
	2.10^{-9}	785	122
	2.10^{-8}	—	—
	2.10^{-7}	718	111
	2.10^{-6}	684	106

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß des Digitalisglykosides Digitalin und seines zuckerfreien Spaltproduktes Digitaligenin auf einige Kohlenhydratvorgänge im Gewebe untersucht. Die Stoffwechselwirkung des Digitaligenins entspricht qualitativ seiner Muttersubstanz, dem Digitalin. In der Wirkungsstärke bestehen allerdings erhebliche Unterschiede. In höheren Konzentrationen ist das Glykosid erheblich toxischer als das Genin; das gilt besonders für die Milchsäurebildung durch Glukose im Herzmuskel. Bei einer Konzentration von 2.10^{-6} verringert das Glykosid die Milchsäurebildung um 55 %, das Genin dagegen nur um 15 %. In starken Verdünnungen hemmen beide Verbindungen die Milchsäurebildung, nicht aber bei mittleren Konzentrationen; dabei bleibt die Milchsäurebildung unbeeinflußt oder aber wird sogar gesteigert. Die Zuckerverwertung wird durch beide Verbindungen einheitlich verbessert, selbst in den Fällen, in denen die Milchsäurebildung gehemmt ist. Der Glukoseabbau durch Hirngewebe ist gegen die Gifte unempfindlich. Bei bestimmten Konzentrationen wird die Milchsäurebildung sogar angeregt. Die Milchsäurebildung aus Glykogen wird durch die Gifte nur wenig beeinflußt, der Glykogenabbau zu reduzierenden Kohlenhydraten dagegen stark angeregt. Die Stärkeverzuckerung durch die Leberamylase verläuft unter dem Einfluß der Herzmittel nicht einheitlich. Die Lebern von verschiedenen Tieren verhalten sich individuell verschieden, indem die Zuckerbildung aus Stärke leicht gehemmt oder ganz erheblich gesteigert sein kann. Die Stärkeverdauung durch die Pankreasamylase ist leicht gesteigert.

Lebenslauf.

Am 27. Mai 1911 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Heinrich Friedrich in M.-Gladbach geboren. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule trat ich in die Oberrealschule zu M.-Gladbach ein und bestand daselbst Ostern 1929 das Abitur. Anschließend studierte ich 4 Semester Zahnheilkunde in Marburg, 1 Semester in Würzburg und seit Ostern 1932 in Münster, woselbst ich im Frühjahr 1933 das Staatsexamen bestand.

Walter Friedrich.